

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

723

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(*Mention MÉDECINE*)

PAR

RACHELA AXTMEIER

née le 18 juillet 1912
à Stanislawow (Pologne)

Contribution à l'étude
de la cholémie pigmentaire et saline
chez la femme enceinte

Président : M. LOEPER, Professeur.

JACQUES HAUMONT
IMPRIMEUR-ÉDITEUR
14, Rue de l'Armorique
PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(*Mention MÉDECINE*)

PAR

RACHELA AXTMEIER

née le 18 juillet 1912
à Stanislawow (Pologne)

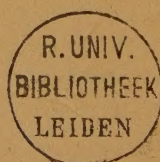
**Contribution à l'étude
de la cholémie pigmentaire et saline
chez la femme enceinte**

Président : M. LOEPER, Professeur.

JACQUES HAUMONT
IMPRIMEUR-ÉDITEUR
14, Rue de l'Armorique
PARIS

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	Rouvière.
Physiologie	Léon Binet.
Physique médicale	Strohl.
Chimie médicale	Polonovski.
Bactériologie	Robert Debré.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Brumpt.
Pathologie et thérapeutique générale	Baudouin.
Pathologie médicale	Abraimi.
Pathologie chirurgicale	Chevassu.
Anatomie pathologique	Roussy.
Histologie	Champy.
Pharmacologie et matière médicale	Tiffeneau.
Thérapeutique	Harvier.
Hygiène et médecine préventive	Tanon.
Médecine légale	Balthazard.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Laiguel-Lavastine.
Pathologie expérimentale et comparée	Fieissinger.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice Villaret.
Clinique médicale	Loeper.
	Carnot.
	Clerc.
	Marcel Labbé.
Hygiène et clinique de la première enfance	Lereboullet.
Clinique des maladies des enfants	Nobécourt.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. Claude.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	Gougerot.
Clinique des maladies du système nerveux	Guillain.
Clinique des maladies infectieuses	Lemierre.
	Cunéo.
Clinique chirurgicale	Gosset.
	Grégoire.
	Lenormant.
Clinique ophtalmologique	Terrien.
Clinique urologique	Marion.
	Brindeau.
Clinique d'accouchements	Couvelaire.
	Jeamin.
Clinique gynécologique	Mocquot.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	Ombredanne.
Clinique thérapeutique médicale	Rathery.
Clinique oto-rhino-laryngologique	Lemaitre.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre Duval.
Clinique propédeutique	Sergent.
Clinique de la Tuberculose	Bezançon.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	Mathieu.
Clinique cardiologie	Laubry.
	Hovelacque.
Professeurs sans chaire	Mulon.
	Olivier.
	Verne.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
Ameline	Pathologie chirurgicale.	Lantuéjoul ...	Obstétrique.
Bariéty	Pathologie médicale.	Laroche (Guy)	Pathologie médicale.
Bénard (Henri)	Pathologie médicale.	Lelong	Pathologie médicale.
Bernard (Etienne).	Pathologie médicale.	Lemaire	Pathologie expérimentale.
Besançon (Justin).	Hydrologie.	Leveuf	Pathologie chirurgicale.
Boulin	Pathologie médicale.	M ^{lle} J. Lévy ...	Pharmacologie.
Bulliard	Histologie.	Lévy-Valensi ..	Neurologie et Psychiatrie.
Cathala	Pathologie médicale.	Ménégaux	Pathologie chirurgicale.
Chevallier	Pathologie médicale.	Mollaret	Pathologie médicale.
Coste	Pathologie médicale.	Moreau	Pathologie médicale.
Dognon	Physique.	Moulonguei ...	Pathologie chirurgicale.
Fey	Urologie.	Mouquin	Pathologie médicale.
Funck	Pathologie chirurgicale.	Oberling	Anatomie pathologique.
Galliard	Parasitologie.	Petit-Dutailis .	Pathologie chirurgicale.
Gastinel	Bactériologie.	Piédelièvre ...	Médecine légale.
De Gaudart d'Allaines ..	Pathologie chirurgicale.	Portes	Obstétrique.
Gayet	Physiologie.	Renard	Ophthalmologie.
De Gennes ...	Pathologie médicale.	Richet	Physiologie.
Giroud	Histologie.	Sannié	Chimie biologique.
Haguenau	Pathologie médicale.	Sénèque	Pathologie chirurgicale.
Halphen	Oto-rhino-laryngologie.	Troisier	Pathologie expérimentale.
Hazard	Pharmacologie.	Turpin	Pathologie médicale
Huguenin ...	Anatomie pathologique.	Vignes	Obstétrique.
Joannon	Hygiène.	Wilmoth	Pathologie chirurgicale.
Lacomme	Obstétrique.		

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.		MM.	
Alglave	Pathologie chirurgicale.	Lardennois ...	Pathologie chirurgicale.
Busquet	Pharmacologie.	Leroux	Anatomie pathologique.
Chailley-Bert ..	Physiologie.	Neveu-Lemaire.	Parasitologie.
Guéniot	Obstétrique.	Philibert	Bactériologie.
		Vautescal	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.		MM.	
Alajouanine ..		Basset	
Aubertin		Brocq	
Brulé		Cadenat	
Chabrol		Gatellier	Clinique
Chiray	Clinique	Heitz-Boyer	chirurgicale
Donzelot	médicale.	Moure	
Duvoir		Quenu	
Lian		Schwartz	
Pasteur-Vallery-		Velter	
Radot			
Sézary			

MM.	
Ecalfe	} Clinique obstétricale.
Le Lorier	
Lévy-Solal	
Metzger	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
Chailley-Bert, agrégé ...	Education physique.
Ledoux-Lebard	Radiologie clinique.
Philibert, agrégé	Microbiologie.
Ruppe	Stomatologie.
Weil-Hallé	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

*A qui je dois tout. Faible témoignage de
ma vive affection et de ma profonde recon-
naissance.*

A MA SOEUR

Très affectueusement.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur LOEPER

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris.
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine.
Membre de l'Académie de Médecine.
Commandeur de la Légion d'honneur.

*Qui nous a fait le grand honneur de bien
vouloir accepter la présidence de cette thèse.*

A M. le Professeur Agrégé LEVY-SOLAL

*Témoignage de notre gratitude pour
l'accueil bienveillant qu'il nous a réservé
dans son service.*

A M. le Docteur JEAN COTTET

Chef de Clinique à la Faculté.

*Pour nous avoir guidé dans l'élaboration
de ce modeste travail.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de notre grande reconnaissance.*

A TOUS MES MAITRES
DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

INTRODUCTION

De nombreux travaux consacrés à l'étude du fonctionnement du foie au cours de la grossesse, ont montré qu'un grand nombre de fonctions étaient modifiées; ce qui prouve que cette glande ne reste pas indifférente à la grossesse.

Aussi nous avons été conduit, sur les conseils de M. le Professeur LOEPER, à étudier la cholémie saline ou cholangémie au cours de la grossesse.

Nous allons tout d'abord résumer les résultats des différentes recherches faites sur la bilirubinémie. Celles-ci sont nombreuses, alors qu'au contraire la cholémie saline, faute de technique précise jusqu'à la récente réaction phospho-vanillique (proposée par CHABROL, CHARONNAT et Jean COTTET et étudiée avec détail dans la thèse de ce dernier), n'a donné lieu qu'à peu de travaux.

Nous donnerons les résultats du dosage des sels biliaires pratiqué aux différentes phases de la gestation chez des femmes enceintes normales et ne présentant cliniquement aucun signe d'atteinte hépatique.

CHAPITRE I

PHYSIOLOGIE DU FOIE AU COURS DE LA GROSSESSE

L'étude du fonctionnement du foie, au cours de la grossesse normale, a été entreprise par de nombreux auteurs. Ces recherches ont eu comme point de départ l'idée que le foie, étant l'agent principal dans le métabolisme général, peut subir facilement des altérations au cours de la gestation, car pendant cette période toutes les fonctions de nutrition prennent un développement considérable.

L'une des fonctions du foie pouvant être touchée, alors que les autres restent normales, il faut explorer le plus grand nombre de celles-ci pour apprécier l'état du foie.

En 1856, TARNIER ayant examiné le foie des femmes enceintes, mortes de septicémie puerpérale, trouve un état graisseux de celui-ci. En même temps BLOR, à l'examen du foie des femmes mortes au cours de la grossesse, à la suite d'autres causes, confirme les études de TARNIER.

Aussi ces deux auteurs arrivent à la conclusion que

cet état graisseux est lié à l'état puerpéral plutôt qu'à la fièvre puerpérale.

En 1891, BOUFFÉ DE SAINT-BLAISE, en continuant les recherches des auteurs précédents, signale des résultats différents. Il ne trouve jamais de dégénérescence graisseuse du foie des femmes enceintes normales. D'ailleurs cet auteur est d'avis qu'en cas de dégénérescence graisseuse des cellules hépatiques, le foie ne serait pas capable d'accomplir le travail exagéré au cours de la gestation.

En 1910, HOFBAUER, en Allemagne, trouve également un état graisseux du foie.

D'autres auteurs cherchent à apprécier l'état du foie par l'analyse des urines des femmes enceintes aux diverses époques de la puerpéralité. Mais il y a eu des différences notables suivant les statistiques.

BAR et DAUNAY, tout en considérant la grossesse comme symbiose harmonique, pensent d'après les recherches de l'urobilinurie, qu'il peut se produire facilement au cours de la gestation une légère insuffisance hépatique. D'autres auteurs s'attachent à mettre en évidence l'insuffisance hépatique au cours de la grossesse.

Dans la clinique du Professeur BAR, DIDIER et PHILIPPE donnent les résultats suivants :

Présence constante d'une insuffisance protéopexique durant la gestation.

Urobilinurie près du terme.

Trouble de l'assimilation du sucre.

Sur les conseils du Professeur ROGER, R. JEAN recherche la glycosurie chez les femmes enceintes et

d'après les résultats obtenus, ces auteurs concluent que même dans les grossesses normales il se produit une légère atteinte du foie.

GLÉNARD, dans ses études sur l'hépatisme, admet l'existence de celui-ci au cours de la grossesse. Il se traduit, d'après l'auteur, par l'hémoclasie digestive nettement positive.

BRULÉ, attire le premier l'attention sur la fréquence de la rétention des sels biliaires en étudiant les mêmes par la réaction de HAY; il attribue cette fréquence aux lésions toxiques du foie.

CRAINCIANU et POPPER, en étudiant le fonctionnement du foie, par la recherche des sels biliaires dans les urines, admettent que, dans au moins un tiers des cas, il se produit chez les femmes enceintes une insuffisance latente du foie. Entre cette insuffisance légère et les insuffisances graves qui peuvent se produire au cours de la grossesse, il y a tous les intermédiaires qui traduisent l'altération plus ou moins profonde de la cellule hépatique.

Par contre, d'après PINARD, le foie resterait indemne dans la grossesse normale, mais il se produit un état particulier aux femmes enceintes en rapport avec la rétention des toxines et des poisons apparaissant dans l'organisme.

En Allemagne également de nombreuses recherches ont été faites sur ce sujet.

HOFBAUER introduit le terme « Schwangerschaftsleber » (foie gravidique), qui correspond approximativement à l'insuffisance hépatique latente de la grossesse

en France. Cet auteur, ayant examiné diverses fonctions hépatiques chez la femme enceinte, les trouve modifiées. Il considère d'une importance primordiale la fonction excrétrice du foie, c'est-à-dire celle qui tient à l'excrétion de la bile et de ses composants (bilirubine et sels biliaires).

Récemment de nombreuses recherches ont été pratiquées en France et particulièrement par FIESSINGER et WALTER. Ces auteurs expliquent de la façon suivante la fréquence de l'altération hépatique au cours de la grossesse :

La femme enceinte ayant à satisfaire aux besoins de deux organismes, dont l'un à développement rapide, nécessite des échanges importants, exige de tous ses organes un travail considérable. Ceux-ci sont doués, à condition d'être sains, d'une capacité fonctionnelle de réserve suffisante, ce que les auteurs appellent « la marge de sécurité ». Le foie d'une femme non enceinte, travaillant dans les limites physiologiques banales, n'utilise pas cette réserve, tandis que le foie d'une femme enceinte doit faire appel à cette « marge de sécurité ». Ainsi s'explique facilement la fréquence plus grande d'accidents hépatiques en raison du surmenage physiologique.

VIGNES insiste sur l'augmentation de l'activité du foie au cours de la gestation, cette hyperactivité étant en rapport avec l'augmentation du métabolisme général. Passant en revue toutes les fonctions du foie et trouvant des modifications de plusieurs de celles-ci, il arrive à la conclusion que certaines fonctions du foie s'exercent d'une façon imparfaite; ces modifications sont légè-

res et inconstantes et elles s'expliquent par les observations suivantes :

Pendant la gestation, étant donné les incessants appels que fait le fœtus aux réserves de sa mère, certaines fonctions du foie maternel sont plus intenses et d'autres un peu modifiées par rapport à ce qu'elles sont en dehors de la gestation. Dans un grand nombre de cas le foie s'adapte à cette période de gestation, mais parfois le travail à fournir est si grand qu'on voit se préciser une insuffisance hépatique.

En Allemagne également la question a soulevé dernièrement de nombreuses discussions. La plupart des auteurs n'admettent pas de lésions de la cellule hépatique au cours de la gestation. Les travaux très intéressants d'HEYNEMANN résument les résultats obtenus par ses recherches de 1936.

Il trouve, comme les autres auteurs, des modifications importantes des différentes fonctions hépatiques. En se basant sur l'analogie entre les modifications trouvées au cours de la grossesse et celles de la période prémenstruelle, cet auteur admet des influences des hormones et du système neuro-végétatif. Les variations plus accusées au cours de la grossesse s'expliquent par le fait que les variations des glandes endocrines et du système neuro-végétatif, sont également plus nettes au cours de la grossesse.

Il considère les modifications des fonctions hépatiques comme adaptation aux variations et à l'augmentation du métabolisme, cette adaptation étant, d'après l'auteur, la preuve d'une capacité fonctionnelle.

En résumé, la plupart des auteurs n'admettent

pas, actuellement, l'existence d'une insuffisance hépatique au cours d'une grossesse normale, mais tous sont d'accord qu'il peut se produire facilement un surmenage de la cellule hépatique, qui entraîne en conséquence une insuffisance. Le plus souvent la grossesse en elle-même n'est pas suffisante pour créer une maladie du foie; mais elle réveille souvent une insuffisance hépatique qui jusque-là était latente.

CHAPITRE II

LES TECHNIQUES DES DOSAGES DES SELS ET PIGMENTS BILIAIRES

A) Les sels :

1) Dans les urines :

Le dosage des sels biliaires par la réaction de Pettenkoffer n'étant pas applicable aux urines, on les caractérise par des méthodes physiques, basées sur l'abaissement de la tension superficielle de l'urine par les sels biliaires.

BRULÉ a particulièrement étudié la réaction de HAY; CHABROL et BÉNARD : la stalagmométrie.

Cette dernière méthode est basée sur le fait que, pour des gouttes tombant d'un même tube capillaire (compte-gouttes de DUCLAUX), le rapport des masses des gouttes est égal au rapport des tensions.

On déduit la tension superficielle du nombre de gouttes de l'urine examinée, en prenant comme élément de comparaison l'eau dont la tension conventionnellement acceptée est mille. Il faut faire intervenir un correctif en raison des causes d'erreur dues au chlorure de sodium.

En se basant sur la statistique obtenue par la sta-

lagmométrie de 400 urines normales ou pathologiques, CHABROL a choisi le chiffre de 850 comme tension de présomption en faveur des sels biliaires. Un abaissement de tension au voisinage de 700 correspond à une très forte proportion de sels biliaires.

2) Dans le sang :

Toutes les techniques de dosage des sels biliaires dans le sérum ont été passées en revue dans un mémoire de Jean COTTET et R.-G. MION et dans la thèse de Jean COTTET.

Nous présenterons brièvement quelques-unes de ces méthodes et nous décrirons en dernier lieu le nouveau procédé de dosage des sels biliaires de CHABROL, CHARONNAT et Jean COTTET. Nous adopterons ce dernier, qui est le plus spécifique, le plus précis, le plus sensible et le plus pratique.

Les difficultés présentées par le dosage des sels biliaires dans le sang, tiennent au faible taux du produit à doser dans un milieu extrêmement complexe. On évalue les sels biliaires en acide cholalique, noyau commun des deux acides biliaires fondamentaux, l'acide glycocholique et taurocholique, qui constituent au point de vue pondéral la plus grande partie des sels biliaires.

Voyons, d'après la classification de Jean COTTET et R. MION, quelles sont ces différentes méthodes :

a) Méthode biologique :

Cette méthode est basée sur l'influence des sels biliaires sur l'hémolyse, mais de nombreux facteurs intervenant dans l'hémolyse rendent cette méthode imprécise.

b) Méthodes physiques :

1) Polarimétrie :

L'essai de polarimétrie appliqué au sang n'a pas donné de résultats satisfaisants, car on ne peut pas arriver toujours à séparer des acides des autres substances douées de pouvoir rotatoire. La méthode polarimétrique a été étudiée par ROSENTHAL.

2) Méthode basée sur la mesure de la tension superficielle :

On a cherché à évaluer la quantité des sels biliaires d'après les variations de la tension superficielle qu'elle apporte au sérum. Mais les études de CHABROL et BÉNARD ont mis en évidence que cette méthode n'est pas applicable en clinique, en raison de la faible teneur du sérum en sels biliaires, même dans des cas pathologiques.

ADLER, en employant le dispositif de BRINCKMANN et VAN DAMM, a utilisé une technique plus précise. Au cours de ces travaux cet auteur a constaté que parfois l'injection de sels biliaires produit au contraire une élévation de la tension superficielle. Il en a déduit que cette méthode est inutilisable. D'ailleurs, outre les sels biliaires, d'autres facteurs qu'on n'a pas pu préciser, font varier cette tension.

c) Méthode gazométrique :

Elle fut mise au point par ROSENTHAL et WISLICKI. Ils précipitent les acides biliaires dans le résidu de l'extrait alcoolique du sérum par le sulfate de magnésie. Après filtration ils lavent le résidu avec de l'alcool bouillant et la solution alcoolique ainsi obtenue est divisée

en deux parties. Une de ces parties est hydrolysée six heures avec de la potasse à seize pour cent. Puis on dose dans les deux parties l'azote aminé total par la méthode de VAN SLYKE. La différence des résultats donne l'azote des acides biliaires. Mais par cette méthode on ne peut doser que l'acide cholalique combiné.

Toutes ces méthodes n'ont pas eu ou peu d'application clinique.

d) Méthodes colorimétriques :

On applique la réaction de PETTENKOFFER pour le dosage des sels biliaires dans le sang.

HOOVER et BLANKENHORN, préconisent l'extraction des sels biliaires du plasma par dialyse à travers des sacs de collodion plongés dans un mélange d'alcool et d'eau. On pratique la réaction de PETTENKOFFER sur le dialysat.

GILBERT, CHABROL et BÉNARD n'isolent pas les sels biliaires; ils précipitent les albuminoïdes par un excès d'alcool et caractérisent les sels biliaires par la réaction de PETTENKOFFER avec contrôle spectroscopique. La limite de sensibilité est à 1 pour 10.000.

D'autres auteurs ont apporté de différentes modifications à cette méthode pour arriver à un dosage plus exact. Mais il persiste toujours des erreurs.

Il existe une autre méthode, qui est une modification de celle de LIEBERMANN-BURCHARD, pour le cholestérol. Elle est basée sur la réaction commune aux sels biliaires et au cholestérol.

Dans la méthode de SZILAND on précipite les sels

biliaires par le chlorure ferrique et on dose le fer combiné par colorimétrie. Mais les résultats obtenus par cette méthode sont paradoxaux.

En résumé toutes les méthodes colorimétriques ne sont pas spécifiques; d'autres substances que les sels biliaires faussent les résultats en donnant des chiffres trop élevés.

e) Méthode phospho-vanillique :

Une nouvelle méthode plus précise, fut mise au point par MM. CHABROL, CHARONNAT et Jean COTTET.

Elle consiste à précipiter les albumines du sérum par l'alcool, à évaporer le filtrat, à reprendre l'extrait sec par l'acide phosphorique et à pratiquer la réaction phospho-vanillique.

Cette méthode est très sensible, puisqu'elle permet de mettre en évidence des quantités telles que :

20 milligr. par litre de sérum avec la réaction A;

4 milligr. par litre de sérum avec la réaction B;

1 milligr. par litre d'eau avec la réaction B.

Elle est plus spécifique que les méthodes précédemment citées; elle est négative avec le cholestérol et les autres substances qui faussent la réaction de PETTENKOFFER.

D'ailleurs Jean COTTET ayant appliqué la méthode phospho-vanillique chez trois cents sujets, n'a jamais trouvé la réaction positive chez les sujets normaux, ni chez les sujets ne présentant aucune altération hépatique. Par contre il l'a trouvée positive chez les sujets atteints d'affections hépatiques.

B) Pigments biliaires :

1) Dans les urines :

On recherche les pigments biliaires dans les urines par les réactions de GMELIN et de GRIMBERT.

2) Dans le sang :

Il existe de nombreuses techniques, mais nous allons nous occuper seulement de la méthode de CHABROL, CHARONNAT et BUSSON qui paraît la plus précise.

C'est la diazo-réaction limite pratiquée directement sur le sérum sanguin.

On pratique une dilution du sérum à examiner pour amener sa coloration à la teinte d'un sérum normal. Puis on dispose dans des tubes à hémolyse des proportions variables de sérum ainsi dilué et de sulfate de magnésie à quinze pour cent, de telle sorte que le volume total ne dépasse pas un centimètre cube. On ajoute le réactif. En présence des pigments biliaires, il se forme à la limite des deux liquides un anneau violet, « anneau limite », qui devient de moins en moins visible avec la progression des dilutions.

On évalue la quantité des pigments biliaires en se basant sur le taux de dilution du dernier tube dans lequel la réaction est perceptible.

La limite de sensibilité de cette méthode atteint deux milligrammes.

CHAPITRE III

LA CHOLEMIE PIGMENTAIRE ET SALINE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

A) La bilirubinémie :

Avant de procéder à l'étude de la bilirubinémie chez la femme enceinte, nous allons passer rapidement en revue les recherches qui ont été faites sur les pigments biliaries dans les urines au cours de la gestation.

En 1902, MERLETTI, en se basant sur quatre-vingt-deux cas, constate la présence d'urobiline dans les trois derniers mois de la grossesse est de règle chez la femme enceinte normale.

Il cite aussi les examens faits par FERRARI qui ayant fait des recherches sur les urines de dix femmes enceintes a trouvé dans tous les cas de l'urobiline.

En France, les recherches ont été faites quelques années plus tard, par BAR, DAUNAY et LEMAIRE.

LEMAIRE, sur 179 femmes examinées au cours des quatre derniers mois de la grossesse, trouve dans vingt pour cent des cas la présence d'urobiline.

BAR et DAUNAY, qui continuent les mêmes recherches, arrivent au même résultat.

On peut donc conclure que l'urobilinurie est assez fréquente chez la femme enceinte.

On a cherché d'autre part à déceler la bilirubinurie, mais la présence de celle-ci est exceptionnelle.

On explique cette urobilinurie par l'augmentation de l'hémolyse qui est due au fait que les besoins en fer du fœtus sont plus intenses à la fin de la grossesse.

Une question importante se pose : l'urobilinurie de la femme enceinte est-elle d'origine pathologique?

La plupart des auteurs admettent qu'elle est physiologique.

Nous pouvons donc accepter l'explication du Professeur BAR que la fréquence de l'urobiline est la preuve d'une hémolyse exagérée, cette hémolyse n'étant pas d'ailleurs très accentuée. En conséquence : une urobilinurie ne signifie pas que le foie est malade, mais elle indique que l'état physiologique est près de céder la place à un état pathologique.

La fréquence de l'urobilinurie a incité à la recherche des pigments biliaires dans le sang.

En France, WALTER et WILLIENCOURT exposent, en 1928, les premiers résultats de leurs recherches sur les femmes enceintes normales. Ils notent, sur 90 examens, l'hypercholémie dans 92 % des cas. La cholémie s'exagère dès le début de la grossesse, elle baisse après pour remonter dans les derniers mois de la gestation et surtout près du terme. Ces auteurs trouvent non seulement la fréquence plus grande d'hypercholémie aux derniers mois de la gestation, mais également les moyennes les plus élevées. Le retour à la normale après l'accouchement est long.

La même année, en Allemagne, EUFFINGER et BADER font les mêmes recherches sur cent vingt-trois femmes enceintes. Ils trouvent que la valeur de bilirubine s'élève de trente pour cent au cours de la gestation, de cinquante pour cent pendant l'accouchement et six pour cent dans les premiers jours qui suivent l'accouchement.

FIESSINGER, WALTER et VIGNES ont également trouvé dans un grand nombre de cas de l'hypercholémie au début et à la fin de la grossesse.

LEHMAN, en 1934, procède chez vingt-huit femmes enceintes à la recherche de la bilirubine et il confirme les résultats précédents.

HEYNEMANN arrive également aux mêmes résultats.

Il reste à expliquer la cause de cette hypercholémie et sa valeur pronostique.

En clinique l'expérience montre que de tous les tests de laboratoire le plus sensible est la constatation de l'hyperbilirubinémie. D'autre part elle est intéressante à rechercher en raison de la précocité de son apparition.

La cholémie élevée est attribuée par les uns aux besoins du fœtus en fer, nécessitant une hémolyse exagérée, par les autres à la présence dans le sang maternel de déchets globulaires d'origine fœtale.

VIGNES admet l'exagération de l'hémolyse qui entraîne comme conséquence l'augmentation des pigments biliaires. De ce fait ces derniers se trouvent en excès dans le sang et peuvent apparaître dans les urines. Il se produit une rétention des pigments biliaires qui correspond à un excès des substances à éliminer et non à

une diminution de la perméabilité hépatique. Nous concluons donc que l'hyperbilirubinémie ne constitue pas un fait pathologique.

FIESSINGER et WALTER considèrent également la cholémie élevée de la grossesse comme un phénomène physiologique.

HEYNEMANN l'attribue aux phénomènes spasmodiques qui se produisent au niveau des voies biliaires.

Malgré que cette hypercholémie gravidique peut être considérée comme physiologique, il faut toujours penser à la possibilité d'accidents hépatiques, fréquents au cours de la grossesse. La constatation d'une cholémie nettement au-dessus de la moyenne, commande la recherche des autres tests hépatiques.

B(La cholalémie :

Avant de procéder à l'étude de la cholalémie chez la femme enceinte, nous allons passer en revue les travaux consacrés à la cholalurie au cours de la gestation.

BRULÉ attire le premier l'attention sur la cholalurie recherchée par la réaction de HAY chez la femme enceinte. Pour cet auteur et pour KLEESATTEL en Allemagne, elle est constante.

PIGEAUD, BROCHIER et FOUILLOUZE trouvent les sels biliaires dans les urines dans 75 % des cas.

CRAINCIANU et POPPER dans 20 %.

WATRIN dans 8 % au premier trimestre;

 dans 19 % au deuxième trimestre;

 dans 19 % au troisième trimestre.

VIGNES ne trouve les sels biliaires dans les urines que dans trois pour cent des cas. Il suppose que les exa-

mens des auteurs précédents ont été faits sur les femmes hospitalisées et immobilisées, donc en moins bon fonctionnement hépatique. On ne peut donc pas appliquer les résultats des auteurs précédents à toutes les femmes enceintes normales.

La présence des sels biliaires dans le sang a été peu étudiée, faute de technique précise du dosage.

En Allemagne, KLEESATTEL procède à l'étude de la cholalémie. Il la trouve élevée à partir du troisième mois de la grossesse. Il se produit, d'après cet auteur, une ascension progressive des sels biliaires jusqu'à la fin de la grossesse. Immédiatement après l'accouchement, leur quantité diminue pour remonter dans quelques jours. Cette nouvelle augmentation dure quelques jours.

Cet auteur compare les résultats obtenus par lui dans la recherche des sels biliaires dans les urines et dans le sang. Durant la gestation les variations sont parallèles. Après l'accouchement le taux des sels biliaires dans le sang diminue pour remonter ensuite. Dans les urines, au contraire, le maximum est atteint à la fin de l'accouchement et le premier jour après, puis retour à la normale. Ces faits montrent qu'il existe une cholémie saline élevée pendant la grossesse et que celle-ci persiste malgré l'augmentation de l'élimination urinaire. Pendant les suites des couches, la cholalémie persiste toujours, mais les sels biliaires ne sont plus éliminés par les urines.

On pourrait peut-être expliquer ceci par l'apparition de la sécrétion lactée.

HEYNE MANN trouve également une cholalémie éle-

vée. En France, Jean CORTET parmi les 400 observations rapportées dans sa thèse trouve chez trois femmes enceintes normales les résultats suivants :

1^{er} cas : 9^e mois de grossesse, 0 gr. 036 de sels biliaires.

2^e cas : 9^e mois de grossesse, 0 gr. 025 de sels biliaires.

3^e cas : 8^e mois de grossesse, 0 gr. 030 de sels biliaires.

Nous pouvons donc constater qu'il se produit un certain degré de rétention biliaire au cours de la grossesse.

BRULÉ, ayant étudié ces rétentions biliaires en appliquant la réaction de HAY aux urines, les trouve d'autant plus fréquentes que la grossesse est plus avancée et les attribue aux lésions de la cellule hépatique, mais elles traduisent souvent, d'après cet auteur, de simples troubles fonctionnels aisément réparables.

VIGNES explique d'une façon différente la rétention biliaire.

Pour lui, en ce qui concerne les pigments biliaires, leur augmentation est due à l'hémolyse exagérée, qui entraîne comme conséquence un excès des pigments biliaires dans le sang et par suite leur apparition possible dans les urines. C'est ce qui produit la rétention pigmentaire. Ce mot signifie qu'en présence d'un excès de substance à éliminer le filtre hépatique est débordé. Il ne faut donc pas interpréter la rétention comme indice d'une moindre perméabilité hépatique.

De même pour les acides biliaires, il se produit un excès de substance à éliminer. Le foie fabrique des aci-

des biliaires en synthétisant l'acide cholalique (produit de la décomposition des graisses) avec des acides aminés (eux-mêmes produits de la décomposition des albuminoïdes). Pendant la grossesse des processus très actifs d'analyse et de synthèse des substances azotées et des graisses entraînent une production exagérée ds acides biliaires.

HEYNEMANN explique la rétention des sels biliaires par un spasme des voies biliaires qui diminue l'excrétion.

En résumé, la gestation s'accompagne de modifications de la fonction biligénique même dans des cas physiologiques. Même dans la grossesse normale, il peut se produire une élévation de la cholémie pigmentaire et saline. Dans ce cas, la rétention biliaire est compatible avec une santé parfaite et on ne peut noter le moindre signe clinique qui permette de soupçonner une insuffisance hépatique même légère.

CHAPITRE IV

RECHERCHES PERSONNELLES

		Femme enceinte de	Quantité de sels par litre de sérum
1. Mme G. . .	28 ans	2 mois 1/2	traces
2. Mme A. . .	33 ans	3 mois	0 gr. 036
3. Mme O. . .	27 ans	3 mois 1/2	0 gr.
4. Mme I. . .	25 ans	4 mois	0 gr.
5. Mme M. . .	35 ans	4 mois	0 gr. 028
6. Mme Th. .	35 ans	4 mois 1/2	0 gr. 032
7. Mme V. . .	17 ans	5 mois	0 gr. 024
8. Mme G. . .	28 ans	5 mois	0 gr. 032
9. Mme K. . .	22 ans	5 mois	traces
10. Mme R. . .	28 ans	5 mois 1/2	0 gr. 032
11. Mme Sz. .	35 ans	6 mois	0 gr.
12. Mme D. . .	26 ans	7 mois	0 gr. 032
13. Mme O. . .	38 ans	8 mois	0 gr. 028
14. Mme M. . .	27 ans	9 mois	0 gr. 040
15. Mme G. . .	34 ans	9 mois	0 gr. 032
16. Mme C. . .	27 ans	9 mois	0 gr. 032

CONCLUSIONS

I

L'élévation de la cholémie pigmentaire et saline est fréquente chez les femmes enceintes.

II

La bilirunémie est plus prononcée au début et à la fin de la gestation. Mais la cholalémie paraît être d'autant plus fréquente que la grossesse est plus avancée.

III

Une élévation modérée de la cholémie pigmentaire et saline correspond à des phénomènes physiologiques.

IV

L'élévation de la cholalémie jette un jour sur la physio-pathologie de l'hyperbilirubinémie. Le taux anor-

malement élevé des sels biliaires est en contradiction avec la théorie hémolytique de l'hyperbilirubinémie. Il faut invoquer une autre théorie identique pour expliquer les deux phénomènes. L'altération de l'émonctoire hépatique seule peut provoquer une rétention sanguine des deux principaux constituants de la bile (pigments et sels).

Vu : Le Doyen,
G. ROUSSY.

Vu : Le Président de la Thèse,
M. LOEPER.

Vu et permis d'imprimer :
Pour le Recteur de l'Académie de Paris :
L'Inspecteur d'Académie :
J. PERRON.

BIBLIOGRAPHIE

- BAR. — Leçons de Pathologie Obstétricale.
- BOUFFÉ DE SAINT-BLAISE. — Les auto-intoxications gravidiques (*Annales de Gyn.*, 1898, p. 354, p. 368).
- BRULÉ. — Recherches récentes sur les ictères.
- CHABROL. — Les ictères.
- COTTET (Jean). — Une nouvelle technique de dosage des sels biliaires dans le sang (*Thèse de Paris*, 1935).
- COTTET (Jean) et R. J. MION. — Le dosage des acides biliaires dans le sang (*Revue des mal. du foie*, 1935, p. 212).
- CRAINCIANU et POPPER. — Insuffisance hépatique pendant le grossesse (*Presse Médicale*, 1921, p. 424).
- DIDIER et PHILIPPE. — De la réaction hémoclasique chez la femme enceinte normale (*Presse Médicale*, 1921, N° 40).
- EUFINGER und BADER. — Die Leberfunktion in der Schwangerschaft (*Archiv f. Gyn.*, 1928, N° 133).
- FIESSINGER (N.). — Les insuffisances hépatiques (*Journal des Praticiens*, 1922, p. 441).
- FIESSINGER (N.) et WALTER. — Nouveau procédé d'exploration du foie.
- FIESSINER (N.) et WALTER. — L'exploration fonctionnelle du foie et insuffisance hépatique.
- GLÉNARD. — L'hépatisme.
- HEROLD. — Untersuchungen zur Leberfunktion in der Schwangerschaft (*Zentralbl. f. Gyn.* 1928, p. 291).
- HEYNEMANN. — Leber und Gestation (*Archiv für Gyn.* 1936, N° 161, Referat II B, p. 212).
- HOFBAUER. — Zur Klärung des Begriffs Schwangerschaftsleber (*Archiv f. Gyn.* 1911, p. 405).

-
-
- KAUFMANN. — Ueber die Schwangerschaftsumstellung der Leberfunktion (*Klin. Woch.* 1932, N° 12, p. 493).
- KLEESATTEL. — Ueber das Verhalten der Gallensäuren im Blut und Harn während der Schwangerschaft (*Klin. Woch.* 1924, p. 1861).
- LEHMAN. — Investigations into the applicability of some hepatic functional tests in pregnant women and Maternity patients (*Acta Obstetrica et Gynecologica Scand.* 1934, T. XIV, fasc. 3).
- LEPAGE — Traité d'obstétrique.
- MERLETTI. — Urobilinurie bei Schwangeren und Vermehrung derselben in Fällen endouterinen Fruchttodes (*Zentralbl. f. Gyn.* 1902, p. 417).
- PIGEAUD, BROCHIER et FOUILLLOUZE. — Le fonctionnement du foie chez la femme enceinte normale (*Revue des maladies du foie*, 1929, p. 418).
- ROGER. — Physiologie normale et pathologique du foie.
- SCHICKELE. — Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Schwangerschaft (*Archiv f. Gyn.*, 1910, p. 374).
- SEITZ. — Schwangerschaftsumstellung der Leberfunktion (*Archiv. f. Gyn.* 1929, p. 559).
- TARNIER. — Note sur l'état graisseux du foie dans la fièvre puerpérale (*Bull. Soc. biol.*, 1856).
- WALTER et WILLIENCOURT. — Contribution à l'étude du foie pendant la grossesse (*Gyn. et Obst.*, 1928, p. 127).
- VIGNES. — Physiologie obstétricale normale et pathologique.
- VIGNES. — Maladies des femmes enceintes (Tome II).

